

(54) PREPARATION OF UROCANIC ACID

(11) Kokai No. 53-15374 (43) 2.13.1978 (19) JP  
(21) Appl. No. 51-91165 (22) 7.29.1976  
(71) KANEBO K.K. (72) KEIICHI HONDA(2)  
(52) JPC: 16E362  
(51) Int. Cl. C07D233/64

PURPOSE: To prepare easily urocanic acid, useful as an ultraviolet absorbing agent, in high yield by the Perkin reaction of 4(5)-imidazolealdehyde with a specific amount of acetic acid anhydride.

CONSTITUTION: Urocanic acid is prepared by the reaction of 4(5)-imidazolealdehyde (1 mole) with acetic acid anhydride (5 - 50 moles, pref. 7 - 30 moles) at 100 - 140°C in the presence of an alkali metal acetic acid salt or potassium carbonate. The alkali metal acetic acid salt is e.g. potassium acetate and sodium acetate whose amounts are 0.25 - 5 moles and 0.5 - 10 moles on the basis of per mole of the 4(5)-imidazolealdehyde, respectively. The product is obtained in 58 - 77% yield.

(54) PREPARATION OF UROCANIC ACID

(11) Kokai No. 53-15375 (43) 2.13.1978 (19) JP  
(21) Appl. No. 51-91165 (22) 7.29.1976  
(71) KANEBO K.K. (72) KEIICHI HONDA(2)  
(52) JPC: 16E362  
(51) Int. Cl. C07D233/64

PURPOSE: To prepare easily urocanic acid, which exists on the skin surface of man, etc., by the reaction of 4(5)-imidazolealdehyde with a large amount of acetic acid anhydride in the presence of specific catalysts.

CONSTITUTION: Urocanic acid is prepared by the reaction of 4(5)-imidazole (1 mole) with acetic acid anhydride (1.5 - 20 moles, pref. 3 - 10 moles) in the presence of an alkali metal acetic acid salt and tert. amine (5 - 30 moles) at 90 - 145°C. The tert. amine is pyridine,  $\alpha$ -picoline, triethylamine, etc. in an amount of from 10 to 20 moles per mole of the 4(5)-imidazolealdehyde. The product is obtained in 60 - 65% yield.

(54) SYNTHESIS OF  $\alpha$ -TOCOPHEROL

(11) Kokai No. 53-15381 (43) 2.13.1978 (19) JP  
(21) Appl. No. 51-88108 (22) 7.26.1976  
(71) EISAI K.K. (72) CHIAKI SEKI(6)  
(52) JPC: 16E41  
(51) Int. Cl. C07D311/70

PURPOSE: To prepare  $\alpha$ -tocopherol in high yield by the condensation of hydroquinones with phytols at a low temperature in the presence of zinc chloride and phosphate as catalysts.

CONSTITUTION:  $\alpha$ -Tocopherol is prepared by the condensation of 2, 3, 5-trimethylhydroquinone with phytols in an inert solvent, pref. dichloromethane, in the presence of zinc chloride and phosphate, e.g. phosphoric acid and polyphosphoric acid, as catalysts.

EFFECT: The condensation proceeds quantitatively under mild conditions of 20 - 40°C without heating to refluxing.

⑨日本国特許庁  
公開特許公報

⑩特許出願公開  
昭53—15381

⑪Int. Cl.  
C 07 D 311/70

識別記号

⑫日本分類  
16 E 41

庁内整理番号  
7169—44

⑬公開 昭和53年(1978)2月13日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑭オートコフェロールの合成法

一宮市大字丹羽字井端1226番59号

⑮特 願 昭51—88108

⑯発 明 者 浜村吉三郎

⑰出 願 昭51(1976)7月26日

柏市酒井根332番39号

⑱発 明 者 関千秋

同

貫島静正

小牧市久保一色久保山143番地

東京都板橋区高島平3丁目10番

同

相沢清

23号406

岐阜県羽島郡川島町竹早町無番地

同

野中昭磨

同

古賀義博

⑰出 願 人

エーザイ株式会社

各務原市鷺沼4761番377号

東京都文京区小石川4丁目6番

同

小西優介

10号

明 細 書

1. 発明の名称

オートコフェロールの合成法

2. 特許請求の範囲

1. 重合剤と不活性溶媒の存在下で、2,3,5-トリメチルハイドロキノンとフィトールを重合することよりなるオートコフェロールの合成法において、重合剤として塩化亜鉛と四酢酸を使用する事を特徴とする、オートコフェロールの合成法
2. 不活性溶媒が低級ハロゲン化水素系溶媒である特許請求の範囲第1項記載の合成法
3. 低級ハロゲン化水素系溶媒がジクロロメタンである特許請求の範囲第2項記載の合成法

3. 発明の価値の説明

本発明はオートコフェロールの新規な合成法に関するものである。さらに詳しくは、重合剤と

不活性溶媒の存在下で、2,3,5-トリメチルハイドロキノンとフィトールを重合することよりなるオートコフェロールの合成法において、重合剤として塩化亜鉛と四酢酸、不活性溶媒として低級脂肪族ハロゲン化水素系溶媒を使用することよりなるオートコフェロールの合成法に関するものである。

公知の方法において使用される低級脂肪族ハロゲン化水素系溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、エチレンジクロライド等を挙げることができる。特許ジクロロメタンは目的物の収率および収量に優れたいい結果を与えた。

本発明の方法における重合剤としては、塩化亜鉛と四酢酸を用いるが、四酢酸としては四酢酸、ポリリン酸等を挙げることができる。塩化亜鉛の四酢酸に対する割合は、塩化亜鉛1モルに対し四酢酸0.01〜0.5モルが望ましい。

本発明において使用されるフィトールとしては、フィトール、インフィトールおよびそれらの

縮合化合物を得ることができる。

本発明においては、反応は真空中で行い、加熱速度等の操作は不要である。また反応に際して、反応系に酢酸、プロピオンや酢の有酸塩および金属粉末を添加して、反応の円滑化および目的物の収率、純度の向上を図ることができる。

従来、オートコフェロールの製造法として、2,3,5-トリメチルヒドロキノンとフィトールおよび/またはイソフィトールを融合せしめるに際し、塩化亜鉛を融合剤として使用し、リグロイン、テトラリン、ペンゼン、トルエン、キシレンなどの脂肪族炭化水素系溶媒中で加熱還流する方法が知られている。しかし、これら従来方法では高温における加熱還流と云う苛酷な反応条件が必要であるために、例えばフィタジエンおよびその重合体、相違とフィトール類の反応物等の各種の好ましくない副生成物が生成し、これらは蒸留による精製操作では除去困難であり、そのために高収率で高純度のオートコフェロールを得ることができない。従って、これらの欠点を除去するために、本

に反応を比較的低温で行うことが考えられるが、低温では反応の進行性が低く、オートコフェロールの収率は著しく低下する。

本発明者等は従来のオートコフェロール製造法の上記した欠点を除去して、高純度のオートコフェロールを高収率で得るための研究を行い、各種種類の副生成物好ましくない不純物が副生しない融合方法の探求のため、種々の融合方法を検討した結果、高純度のオートコフェロールを高収率で得る本発明の方法を見出した。

本発明の方法の利点は、融合反応を行うに際して、真空中における加熱還流を行う必要もなく、20〜40℃の温和な温度条件で反応がほぼ定量的に進行する。

その結果、従来法のような苛酷な反応条件による副生成物の生成も減少であり、しかも収率95%以上と云う高収率で粗オートコフェロールを得ることができた。この粗オートコフェロールを常圧に従って分子蒸留した場合は、純度98%以上「ナショナル・ホームユラリー(National

Formulary) 第14巻第758〜762頁記載のガスクロマト法によるビタミンE同定法に従って精製した。】の精製オートコフェロールを96%以上の収率で得られると云う好結果が得られた。また従来法と比較して副生成物の発生が少いことは、ガスクロマトグラフ上あるいは薄層クロマトグラフ上でも確認された。

以上より本発明は、従来法に比してより高純度のオートコフェロールを、より高収率で提供することをその目的とするものである。

次に本発明により本発明を説明する。なお、目的物オートコフェロールの純度は前記したナショナル・ホームユラリー 第14巻記載のガスクロマト法に従って測定した。

#### 実施例-1

2,3,5-トリメチルヒドロキノン125g、塩化亜鉛112g、亜鉛粉5g、ジクロルメタン350mlおよび硫酸30gを混合溶媒下、25〜30℃でインフィトール245g(純度98.1%)

を3時間撹拌して溶下、さらに同温度で1時間撹拌を行った。反応終了後水50mlを加え、塩化亜鉛を除き、溶媒でジクロルメタンを除去し、得られた固状物残渣(粗オートコフェロール)をトルエン300ml、メチルエチルケトン100mlで抽出し、水洗、アルカリ洗、水洗後アセチル化を行い、水洗後、乾燥し、淡黄色油状のオートコフェリールアセテート382.1gを得た。純度96.0%、収率95.7

本品を分子蒸留に際し、無色油状物質(粗オートコフェリールアセテート)352.9g(純度98.7%)を得た。

#### 実施例-2

2,3,5-トリメチルヒドロキノン125g、塩化亜鉛112g、亜鉛粉5g、ジクロルメタン450ml、ポリ塩化ビニル(P.V.C.)10g、酢酸20gおよびインフィトール245g(純度98.1%)を実施例-1に従って反応処理し、無色油状物の粗オートコフェロール348gを得た。純度

95.3%, 収率95.2%

本品を分子蒸留に附し、淡黄色油状物質のロートコフェロール31.4g(純度98.1%)を得た。

#### 例4-3

2,3,5-トリメチルヒドロキノン12.5g, 塩化亜鉛11.2g, 炭鉛末5g, ジクロルノタン300ml, 酢酸30g, 中油1.5gおよびインフィトール24.5g(純度98.1%)を装置例-1に従って反応処理し、淡黄色油状物のロートコフェリールアセテート38.27gを得た。純度96.7%, 収率96.6%

次に装置例を配し、本説明と比較する。

#### 装置例-1

2,3,5-トリメチルヒドロキノン12.5g, 塩化亜鉛11.2g, 炭鉛末5g, ジクロルノタン300ml, 酢酸30gを混合溶媒下, 25~30℃でインフィトール24.5g(純度98.1%)を

特開昭53-15381(J)

3時間を通して滴下, さらに同温度で1時間撹拌を行った。反応終了後, 水50mlを加え, 塩化亜鉛を除き, 常圧でジクロルノタンを留去し, 得られた油状物質をトルエン300ml, メチルエチルケトン100mlに溶解し, 水, 2%水酸化ナトリウム水溶液, 飽和食塩水にて順次洗滌し, 蒸餾で乾燥したのち, 母液を减压留去し, 淡黄色油状物質のロートコフェロール32.53gを得た。収率76.5%, 純度82.1%

これを, 分子蒸留に附して, 淡黄色油状物質のロートコフェロール26.93g(純度94.2%)を得た。

特許出願人

エーザイ株式会社